Biblioteka Jagiellońska
1003047214

Surowica krwi w leczeniu błonicy.

Napisał
Dr. Leon Kryński,
asystent kliniki chirurgicznej w Krakowie.

46610 II

Odkąd bakteryologia, opierając się na badaniach chemii organicznej, zajęła wybitne miejsce w szeregu doświadczalnych nauk biologicznych, praktyczne zastósowanie jej zdobyczy w celach leczniczych stało się przedmiotem mnóstwa usiłowań. W ciągu ostatnich lat wre gorączkowa praca w tym względzie we wszystkich niemal pracowniach bakteryologicznych obu Światów. Dokładne poznanie żywotnych własności drobnoustrojów chorobotwórczych i ich stósunku do ustroju zwierząt wyższych i człowieka dało możność ocenienia tego zasobu sił żywotnych, jakiemi rozporządza on w walce z tymi mikroskopijnymi wrogami, czyli tak zwanej *odporności ustroju* wobec chorób zakaźnych. Osłabić siłę zarodka z jednej strony, z drugiej zaś powiększyć środki obrony w zagrożonym organizmie, oto ogólna podstawa leczenia racyonalnego chorób zakaźnych. Pozostawimy na uboczu szereg metod, powstałych w ciągu lat ostatnich a opartych na tych głównych wskazaniach leczniczych, i przejdziemy do tej, która w ciągu miesiąca, od czasu dwu ostatnich zjazdów lekarskich, międzynarodowego higienicznego w Peszcie i zjazdu lekarzy i przyrodników niemieckich w Wiedniu, tak wielkie wzbudziła zajęcie w całym świecie cywilizowanym.

Zastósowanie lecznicze *surowicy krwi* zwierząt, u których sztucznie wywołano odporność względem pewnej postaci zakażenia, w celu leczenia tego zakażenia u innych

zwierząt, stanowi zasługę Behringa i Kitasaty[1]. Badacze ci prawie jednocześnie i niezależnie jeden od drugiego, wobec doświadczenia z odmiennymi nawet drobnoustrojami, pierwszy z nich z laseсznikami błonicy, drugi z lasecznikami tężca, wykazali, że surowica krwi zwierząt uodpornionych sztucznie posiada własności antytoksyczne, t. j. działa niszcząco na jad danego zarodka, nadto, że własności te są tak trwałe, iż zachowują swą siłę po wprowadzeniu surowicy do ustroju innego zwierzęcia. Surowica krwi zwykła zwierząt nieodpornych nie ma działania antytoksycznego i po zakażeniu zwierzęcia tą lub inną postacią bakteryj chorobotwórczych można wykazać nawet po śmierci we krwi jad swoisty, stanowiący produkt czynności tych drobnoustrojów.

Od roku 1890. prowadzi Behring wraz z współpracownikami w Berlinie doświadczenia na wielką skalę, początkowo na zwierzętach a potem i na ludziach nad działaniem leczniczem i ochronnem w błonicy surowiczej krwi zwierząt immunizowanych; od roku 1891-go rozpoczął obszerne badania w tym samym przedmiocie Roux w Paryżu. Wyniki nader ścisłych obserwacyj przedstawili oni na obydwóch wymienionych powyżej zjazdach. Jakkolwiek badań tych nie można uważać za skończone, wyniki tej metody leczniczej u dzieci są tak pomyślne, że zachęcają do jaknajobszerniejszych i pilnych prób dalszych.

Przygotowanie zwierząt w ten sposób, aby mogły dostarczać surowicy leczniczej, stanowi postępowanie długie i dość złożone.

Pierwszą rzeczą jest otrzymanie dostatecznej ilości jadu błoniczego odpowiedniej mocy; w tym celu hodowle bulionowe laseczników błoniczych Löfflera, hodowane w ciągu kilku tygodni do miesiąca w ciepłocie termostatowej 37° C., przesącza się przez filtr Chamberlanda, przez co oddzielają się nagromadzone masy laseczników od płynu czystego, zawierającego wytwory chemiczne ich przemiany materyi, czyli t. zw. toksyny, które stanowią właściwą siłę działającą hodowli. Toksyny te przedstawiają materyał do

---

[1]) Prof. Ogata z Tohio w Japonii upominał się w swoim czasie o pierwszeństwo wynalazku terapii surowiczej, twierdząc, że myśl tę podał on pierwszy wspólnie z Jasucharą. Rzeczywiście robili oni doświadczenia nad działaniem krwi zwierząt o odporności wrodzonej na zakażenie wąglikowe; być więc może, iż badania te jakkolwiek nieudatne, mogły poddać myśl Behringowi do zastosowania jego *„Serumtherapie"*.

kolejnych szczepień w celu wywołania u zwierzęcia sztucznej odporności na błonicę Pierwotnie używano w tym celu hodowli laseczników *in toto,* lecz obecnie zastąpiono je przefiltrowanemi hodowlami, nie zawierającemi wcale żyjących drobnoustrojów; ma to oprócz wielu innych tę ważną stronę korzystną, że pozwala na przybliżone przynajmniej dawkowanie używanych toksyn. Rzecz prosta, zupełnie ścisłe oznaczanie siły jadu jest tu niemożliwe, gdyż zawsze wchodzą tu w grę indywidualne własności hodowli, dzięki którym pomimo najzupełniej równych stósunków termicznych i czasowych, w jakich się znajdują, jakość wytworzonych w nich toksyn różnić się może dość znacznie.

Szczepienie początkowe różni badacze wykonywali rozmaicie. Obawiając się zbyt mocnego działania jadu czystego w małych nawet dawkach, próbowano różnymi środkami osłabić jego moc. W tym celu C. Fraenkel ogrzewał toksyny do 70°C., Roux i Nocard dodawali nieco jadu w postaci płynu Grama (w stósunku 1:4), Behring pierwotnie osłabiał je dodaniem trójchlorku jodu (Cl_3J), obecnie zaś stósuje od samego początku zupełnie czyste, zaczynając od dawek bardzo małych. W ten czy ów sposób rozpoczęte szczepienie w postaci wstrzykiwań podskórnych, powtarzanych co dni kilka, przechodzi stopniowo w szczepienie toksyny czystej, której dawka, stopniowo zwiększana, dochodzi wreszcie do ilości ogromnych, jakie początkowo byłyby bezwzględnie śmiertelne.

Jakiem kryteryum kierować się należy w ocenie wielkości dawki toksyny? Mówiąc w ogólności, jest ona w prostym stósunku do wagi zwierzęcia doświadczanego, za jednostkę zaś dawki trującej przyjmuje się zwykle tę ilość toksyny, która zabija świnkę morską (średniej wagi 500 grm.) w ciągu 48iu godzin, co wynosi zwykle $^1/_{10}$ cm. sześć. czystej toksyny (t. zw. toksyna normalna). Na zasadzie tej jednostki toksycznej określa się stopień uodpornienia zwierzęcia czyli siłę immunizacyjną jego surowicy krwi.

Siła ta oznacza się liczbą, przedstawiającą stósunek wagi zwykłej świnki morskiej do tej ilości surowicy leczniczej, która, wstrzyknięta poprzednio, jest w stanie uczynić nieszkodliwą dawkę śmiertelną toksyny, zadanej w 12 godzin później. Jeżeli więc naprzykład oznaczamy siłę danej surowicy na 10000, to znaczy, że ona w ilości $^1/_{10000}$ wagi zwierzęcia zobojętnia śmiertelną dlań dozę toksyny. Niedawno podali Ehrlich i Behring inną miarę jed-

nostki uodpornienia: według niej za normę uważa się 0·1 cm³ takiej surowicy, która zobojętnia 0·9 cm³ toksyny normalnej. Jeden więc centymetr sześcienny tej mięszaniny wstrzyknięty pod skórę nie powinien wywołać u świnki morskiej żadnych objawów miejscowych ani ogólnych.

Co się tyczy wyboru zwierząt, mających służyć do immunizacyi, to zdaniem Behringa siła uodporniająca surowicy zostaje w prostym stósunku do wrażliwości zwierzęcia na zakażenie błonicze: czem łatwiej ulegają one temu zakażeniu, tem mocniejszem jest działanie antytoksyczne ich surowicy. Do zwierząt bardzo wrażliwych na błonicę należą owce, kozy, psy, krowy. Tu jednakże ze względów praktycznych należy mieć na uwadze i wielkość zwierzęcia, aby módz otrzymywać odrazu większe ilości krwi. Z tego względu Roux i Nocard wyłącznie prawie używają w tym celu koni, które jakkolwiek są znacznie mniej wrażliwe na błonicę, dostarczyć mogą ogromnych ilości surowicy o sile immunizacyjnej 100000 i wyżej, mającej nadto wielkie zalety pod względem szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej po injekcyi i nie sprawiającej podrażnienia. Krowy byłyby bardzo odpowiedniemi dostarczycielkami surowicy, gdyby nie zbytnia ich wrażliwość na jad, wskutek czego samo przeprowadzenie u nich uodpornienia jest nader klopotliwe i długie. Doprowadzenie konia do wysokiego stopnia immunizacyi wymaga długiego czasu, częstokroć roku, dwóch lat i więcej, zanim otrzyma się dostateczną siłę (koło 100000).

Ciekawą nader jest kwestya, na czem właściwie polega działanie surowicy na toksynę zarazka. Na pierwszy rzut oka zdawałoby się, że wstępują one w pewien ze sobą związek i w ten sposób znosi się działanie swoiste jadu. Widzieliśmy powyżej, że jedna część surowicy zmięszana z 9 częściami toksyny stanowi płyn obojętny, którego wstrzyknięcie śwince nie sprawia nawet obrzęku zapalnego. Możnaby więc sądzić, iż cała toksyna została zniszczona; tak jednakże nie jest.

Surowica lecznicza nie jest antytoksyczną w ścisłem znaczeniu, gdyż pozostawia toksynę nietkniętą. Przekonać się o tem można z łatwością, szczepiąc ową mięszaniną surowicy z toksyną (1 : 9) nie świnkom zdrowym, lecz już osłabionym przez poprzednie szczepienie toksyn innych drobnoustrojów, lub też zwierzętom o innym stopniu wrażliwości na błonicę, n. p. królikom. Wtedy równowaga pomiędzy oddziaływaniem każdej z 2 części mięszaniny zostaje naruszo-

ną i zwierzę ulega zakażeniu błoniczemu. Jedynie więc zrozumieć będziemy mogli te zjawiska, przyjmując za podstawę działanie surowicy na komórki ustroju, na które wywiera ona wpływ drażniący i podniecający. Przypuszczenie to potwierdzają badania Gabriczewskiego nad fagocytozą w zapaleniu błoniczem.

Poznawszy sposób otrzymywania surowicy leczniczej drogą stopniowego uodpornienia zwierząt na jad błonicy, przejdziemy do jej zastósowania leczniczego, które można zużytkować w dwojakim względzie: 1) w celu leczenia już rozwiniętego zakażenia, 2) w celu zapobiegawczym przed jego powstaniem.

Morskie świnki i króliki, którym zaszczepiono hodowlę laseczników błonicy do tchawicy po zastrzyknięciu surowicy, nie ulegają wcale zakażeniu lub też przebieg jego jest lekki i trwa krótko. Zależy to od ilości wstrzykniętej surowicy. Jeżeli zaś ilość ta nie jest wystarczająca, to zakażenie powstrzymane początkowo na czas jakiś przebiega dalej skrycie i zwierzę ginie wśród objawów charłactwa.

Szczepienia lecznicze surowicy po rozwinięciu się zakażenia wymagają znaczniejszych ilości surowicy i to tem większych, im dłuższy przeciąg czasu upłynał od chwili zakażenia. Tak naprzykład z 4-ch królików, którym zaszczepiono błonicę do tchawicy jednocześnie, pierwszy bez leczenia padł w $2^1/_2$ doby, drugi w pół godziny po zaszczepieniu otrzymał 2 cm^3 surowicy pod skórę i po upływie 4-ch dni wyzdrowiał zupełnie, trzeciemu w 6 godzin po zakażeniu wstrzyknięto 5 cm^3 surowicy także z dobrym skutkiem, wreszcie do uratowania czwartego, któremu zastósowano surowicę dopiero w 24 godziny po infekcyi, trzeba było 10cm^3 tego środka.

Roux i Yersin zwrócili uwagę na tę postać błonicy, odznaczającą się szczególnie ciężkim przebiegiem, która zależy od zakażenia mieszanego dwoma gatunkami drobnoustrojów, lasecznika błonicy i streptokoka. Rzeczywiście w przypadkach takich, wywołanych sztucznie u zwierząt przez zaszczepienie mieszaniny hodowli obydwóch tych drobnoustrojów, wyleczenie surowicą było o wiele trudniejsze i wymagało powtarzania po kilka razy wstrzykiwań surowicy; przytem zwierzęta, leczone w 12 godzin po zakażeniu, pomimo wysokich dawek surowicy ginęły zawsze.

Przechodząc do wyników, otrzymanych w leczeniu ludzi, zatrzymamy się dłużej nieco na danych, przedstawio-

nych przez Rouxa, którego statystyka, oparta na najliczniejszym dotychczas materyale dokładnych obserwacyj, stanowi ważną illustracyę wartości tej metody leczniczej. Poczynając od Lutego r. b. do ostatnich dni Lipca stósował on w szpitalu des Enfants Malades w Paryżu wstrzykiwania ochronne surowicy w 448 przypadkach; po odtrąceniu ztąd wszystkich przypadków niebłoniczych, lub takich, które zmarły zaraz po przybyciu do szpitala, pozostaje 300, w których błonicę wykazano mikroskopowo i bakteryologicznie, leczonych surowicą krwi antydyfteryczną. Z tej liczby zmarło 78, co stanowi 26%. Jeżeli porównamy ze średnią śmiertelnością z innych lat w tym szpitalu, wynoszącą 51% i z odsetką śmiertelności przez ten sam przeciąg czasu w drugim szpitalu dla dzieci (Trousseau), dochodzącą do 60%, to wynik rzeczywiście znakomity.

Potrzebną ilość surowicy otrzymał Roux z koni uodpornionych na błonicę w sposób powyżej opisany. Zebrany materyał przechowuje on w ciemnych butelkach wyjałowionych w stanie zupełnie czystym, nie dodając doń żadnych ciał obcych. Behring w celu zapobieżenia zepsuciu, dodaje 0·5% karbolu, co nie wpływa niekorzystnie na własności surowicy. Żadnych zgęszczeń otrzymanej surowicy Roux nie poleca robić, uważając preparat zupełnie świeży za najodpowiedniejszy do szczepień.

Wszystkim dzieciom wstępującym do oddziału błoniczego wstrzykuje on podskórnie 20 cm^3 surowicy, która ulega wessaniu nadzwyczaj szybko bez oznak podrażnienia zapalnego, jeżeli wykonanie było czyste. Jeżeli badanie bakteryologiczne błon i wydzieliny nie wykaże laseczników błonicy, dziecko więcej injekcyj nie dostaje i po paru dniach obserwacyi wypuszcza się je do domu. Pomimo pobytu pośród chorych na błonicę nie było przypadku, ażeby dziecko takie zaraziło się, co dobrze świadczy o wartości ochronnej szczepienia. Dzieci, u których wykryto błonicę, otrzymują w 24 godzin po pierwszem drugie wstrzyknięcie surowicy, 10—20 cm^3, co zazwyczaj już wystarcza i wkrótce potem następuje zwrot ku lepszemu; jeżeli zaś ciepłota i tętno pozostają jeszcze podniesione, to następuje trzecia injekcya w tej samej ilości. Najmniejsza ilość użytej surowicy wynosiła 20 cm^3, najwyższa 115 cm^3, co stanowiło $^1/_{1000}$—$^1/_{100}$ ich wagi. Niekiedy w okresie ozdrowienia pojawia się wysypka, podobna do pokrzywki. Komplikacye następowe po błonicy pojawiają się nadzwyczaj rzadko po terapii surowiczej. Z pomiędzy od-

dzielnych postaci błonicy najgorsze wyniki dały przypadki tracheotomowane, powstałe skutkiem zakażenia mięszanego lasecznikiem błonicy ze *streptococcus*; śmiertelność tu doszła do 57%, lecz i w tych przypadkach widać wpływ korzystny leczenia surowica, jeżeli porównać z odsetka tych przypadków, dawniej wynoszacą 80%. Drugiem dobrodziejstwem tego leczenia jest znaczne zmniejszenie liczby tracheotomij, które, zdaniem Rouxa, przy stósowaniu terapii surowiczej w przeważnej liczbie przypadków można będzie zastąpić przez intubacye. Ten ostatni rękoczyn stanowić będzie z czasem uzupełnienie leczenia błonicy surowicą.

Podobnież pomyślnie przedstawiają się wyniki Behringa (68% wyzdrowień) i Canona (75% wyzdrowień).

Nowa metodę lecznicza zbyt krótko jeszcze stósowano, aby można było o jej wartości wyrokować stanowczo. Dotychczasowe wyniki na ludziach, pomijając już doświadczenia laboratoryjne, nadzwyczaj przemawiaja na jej korzyść. Wprawdzie świat lekarski, sparzywszy się boleśnie przed czterema laty na tuberkulinie, niedowierzająco patrzy teraz na wszelkie nowe metody leczenia, lecz już na pierwszy rzut oka łatwo widzieć cechy różniące zasadniczo obie te metody, przeciwgruźliczą i przeciwbłonicza. Przedewszystkiem tam ciągle błądziliśmy po omacku, *in verba magistri* wstrzykiwaliśmy chorym coś, nie wiedząc, ani co to jest, ani jak działa; tu przeciwnie od samego początku mamy sprawę postawioną zupełnie jasno i naukowo. Każdy lekarz ma możność sprawdzenia wyników Behringa, Rouxa i innych i przedsięwzięcia na własną rękę doświadczeń i szczepień. A jeżeli gdzie, to w nauce przedewszystkiem jawność i wspólność pracy stanowi zasadniczy warunek postępu. Dlatego też od ogółu lekarzy, od ich współdziałania w jednej z bardziej palących kwestyj lecznictwa zależy ocenienie nowej idei i wydobycie z niej korzyści dla ludzkości.

Osobne odbicie z „Przeglądu Lekarskiego" 1894. Nr. 43.

Kraków, 1894. — Drukarnia Uniwersytetu Jagiell. pod zarządem A. M. Kosterkiewicza.

B J C